

Die Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen des Blutserums bei verschiedenen Hyperlipidämien¹⁾

Von

E. BÖHLE und E. HARMUTH

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Frankfurt/Main (Direktor: Prof. Dr. F. Hoff)

(Der Schriftleitung zugegangen am 1. Februar 1963)

Aus Nüchternblutseren von 40 Gesunden, von 76 Patienten mit verschiedenen pathologischen Blutfettvermehrungen und von 5 Probanden mit einer alimentären Hyperlipidämie wurden präparativ Cholesterin-Ester, Phospholipide, Glyceride und unveresterte Fettsäuren voneinander getrennt und die Fettsäuren der einzelnen Lipidfraktionen mit Hilfe der Gaschromatographie analysiert.

Die alimentäre Hyperlipidämie nach Butterzufuhr geht mit einem nahezu isolierten Anstieg der Glyceride einher. Dabei treten in dieser Fraktion vermehrt diejenigen Fettsäuren auf, die auch im Butterfett enthalten sind. Infolge der Zunahme dieser Säuren kommt es zu einer Verminderung des Anteils der Polyensäuren. Ähnliche Verschiebungen sind auch bei den unveresterten Fettsäuren zu beobachten. In den Cholesterin-Estern und Phospholipiden nehmen auf dem Höhepunkt der alimentären Hyperlipidämie dagegen die linolsäurereichen Verbindungen geringfügig zu. — Bei den verschiedenen pathologischen Blutfettvermehrungen zeigt sich, daß die Hypercholesterinämie, Hyperphospholipidämie und Hyperglyceridämie mit einer Vermehrung von gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren einhergeht, während die mehrfach-ungesättigten Säuren weniger stark zunehmen. Die unterschiedliche Steigerung der einzelnen Säuren führt zu Verschiebungen in den Fettsäurenmustern der verschiedenen Lipidfraktionen. Prozentual treten im Vergleich zu den Verhältnissen bei gesunden Kontrollpersonen die gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren stärker hervor, der Anteil der Polyensäuren nimmt dagegen ab.

Fasting blood serum was taken from 40 healthy individuals, 76 patients with various pathologically high blood lipids and 5 subjects with an alimentary hyperlipidaemia. The cholesterol esters, phospholipids, glycerides and unesterified fatty acids were separated, and the fatty acids of the individual lipid fractions analysed by gas chromatography.

Alimentary hyperlipidaemia after feeding butter is caused almost entirely by an increase in glycerides, containing those fatty acids which are also present in butter fat. The increase in these acids is accompanied by a decrease in the proportion of polyenoic acids. Similar changes are also found with unesterified fatty acids. At the peak of the alimentary hyperlipidaemia, however, the linoleic acid content of the cholesterol esters and phospholipids is only slightly raised. — In the different pathological hyperlipidaemia, it is shown that hypercholesterolaemia, hyperphospholipidaemia and hyperglyceridaemia are accompanied by increases of saturated and mono-unsaturated fatty acids, while the polyunsaturated acids show a smaller elevation. The different rates of increase of the individual acids causes a shift in the fatty acid patterns of the different lipid fractions. Compared with healthy control persons, there is a larger percentage of saturated and mono-unsaturated acids, while the proportion of polyenoic acids decreases.

Der Gehalt des Blutserums an Fetten und Lipiden weist bereits bei gesunden Menschen im Nüchternzustand beträchtliche quantitative Unterschiede auf. Bekanntlich spielen dabei Alter, Geschlecht, Konstitution und Ernährungszustand eine Rolle. Erst seit kurzem weiß man, daß auch in qualitativer Hinsicht, d. h. in der Zusammensetzung des Fettsäurenspektrums der Blutlipide eine große individuelle Variabilität besteht (4, 5). Die Grenzen der normalen Werte für die Lipide des Blutes und ihre Fettsäurezusammensetzung liegen daher ziemlich weit auseinander. Pathologische Ver-

änderungen können zumeist nur dann erkannt werden, wenn die Abweichungen erheblich sind. Mit Sicherheit kann allerdings bei einer sichtbaren Serumtrübung auf eine veränderte Zusammensetzung der Blutlipide geschlossen werden. Eine Lacteszenz des Blutserums tritt nach ALBRINK und Mitarbeitern (6) auf, wenn der Neutralfettgehalt 20 mval/l, entspr. etwa 550 mg% übersteigt. Es scheinen aber auch andere Faktoren, wie der Quotient Phospholipide/Gesamt-Lipide für die Transparenz des Blutserums verantwortlich zu sein (7, 8). — Physiologischerweise tritt bei der Resorption größerer Fettmengen aus dem Darm eine Serumtrübung auf. Diese alimentär bedingte Blutlipidvermehrung stellt freilich nur eine passagere Erscheinung dar, beim Gesunden ist das Serum bereits nach mehreren Stunden wieder geklärt. Gleichzeitig erreicht der Lipidspiegel seinen Ausgangswert. — Im Gegensatz dazu haben die pathologischen Hyperlipidämien mit sichtbarer Serumtrübung

¹⁾ Die Untersuchungen, über die hier berichtet wird, stammen aus dem Arbeitskreis von W. SCHRADE an der I. Medizinischen Universitäts-Klinik Frankfurt/Main. W. SCHRADE verstarb am 29. 9. 1962, nachdem er bis zuletzt in Klinik und Forschung tätig war. — Ein Teil der dargestellten Ergebnisse ist bereits in anderem Zusammenhang von W. SCHRADE und Mitarbeitern veröffentlicht worden (1—3). In Fortsetzung der Arbeiten W. SCHRADES wurden diese Befunde durch weitere Untersuchungen ergänzt.

den Charakter von langfristigen Veränderungen. Sie sind auch beim nüchternen Kranken nachweisbar. — Eine ganze Reihe von Erkrankungen geht mit einer Dauerhyperlipidämie einher, wobei Trübungen unterschiedlichen Grades — von leichter Opaleszenz bis zur milchig-rahmigen Beschaffenheit des Serums — beobachtet werden können. Die symptomatischen Hyperlipidämien, bei denen häufig eine Trübung des Nüchternserums angetroffen wird, gehören dem Diabetes mellitus, besonders im Zustand der Stoffwechseldekompensation, dem nephrotischen Syndrom und dem Myxödem an. Auch bei bestimmten Lebererkrankungen, insbesondere bei der Fettleber, sind gelegentlich stärkere Hyperlipidämien zu beobachten. Schließlich werden symptomatische Fetttrübungen des Serums bei chronischen Pankreaserkrankungen, bei der von GIERKESchen Glykogenspeicherkrankheit, vereinzelt auch in der Schwangerschaft und im Hungerzustand angetroffen. Hyperlipidämien, für die eine bestimmte Ursache nicht verantwortlich gemacht werden kann, sind das Kennzeichen primärer Xanthomatosen. Hierzu zählen die idiopathische Hyperlipidämie (hepatosplenomegale Lipoidose BÜRGER-GRÜTZ (9)) und die hypercholesterinämische Xanthomatose. — Unsere Kenntnisse über die Veränderungen der Serumlipide bei den symptomatischen und idiopathischen Hyperlipidämien gehen auf zahlreiche Untersuchungen zurück (11–16). — Es hat sich bisher gezeigt, daß die einzelnen Lipidfraktionen bei den verschiedenen, klinisch wichtigen Hyperlipidämien in mehr oder weniger charakteristischer Weise von der Norm abweichen. Die Erforschung der chemischen und chemisch-physikalischen Zusammensetzung der Blutfette bei den verschiedenen Hyperlipidämien kann als nahezu abgeschlossen betrachtet werden. Während wir dank der quantitativen Lipidbestimmungen hierüber zuverlässig orientiert sind, besitzen wir über die Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen bei den symptomatischen und idiopathischen Blutfettvermehrungen nur wenige Kenntnisse, denen in erster Linie spektrophotometrische Bestimmungen der Polyensäuren (17–22) und papier- bzw. dünn-schichtchromatographische Fettsäureanalysen (23) zugrunde liegen. Durch Einführung der Gaschromatographie durch JAMES und MARTIN (24) konnte in methodischer Hinsicht bei der Bestimmung der Fettsäuren ein großer Fortschritt erzielt werden. An gaschromatographischen Analysen menschlicher Serumfettsäuren liegen bisher in der Literatur außer Einzelbestimmungen (25–31) und Beobachtungen bei der alimentären Hyperlipidämie (32–35) lediglich systematische Untersuchungen bei Gesunden, Arteriosklerosekranken und Diabetikern vor (3, 4, 5, 36–43). Angaben über die Fettsäurezusammensetzung der Serumlipidfraktionen bei primären und sekundären Hyperlipidämien stehen dagegen noch aus. — Im folgenden soll daher über Untersuchungen berichtet werden, die zur Frage der Fettsäurezusammensetzung der Blutlipide bei hochgradigen Blutfettvermehrungen physiologischer und pathologischer Natur durchgeführt wurden. Auf diese Weise sollte versucht

werden, die bisherigen quantitativen Serumlipidanalysen bei derartigen Zuständen in qualitativer Hinsicht zu ergänzen.

Es werden hier die Ergebnisse gaschromatographischer Fettsäureanalysen der einzelnen Serumlipidfraktionen mitgeteilt, die wir bei der alimentären Hyperlipidämie, den symptomatischen Blutfettvermehrungen beim stoffwechseldekompensierten Diabetes mellitus, beim nephrotischen Syndrom, beim Myxödem und bei der Fettleber durchgeführt haben. Unsere Untersuchungen erstrecken sich weiterhin auf Arteriosklerotiker mit lipämisch getrübttem Nüchternserum, sowie auf Patienten mit einer idiopathischen Hyperlipidämie und einer Xanthomatose.

Methodik

1. Die Gesamt-Lipide wurde aus 66 ml. Serum unter dreimaligem Aufkochen mit Äthanol/Äther (3:1) und Hinzufügung von 0,3 ml einer 0,1proz. Hydrochinonlösung extrahiert. Der Extrakt wurde unter Stickstoff eingedampft, in kaltem Chloroform gelöst, filtriert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.
2. Die Abtrennung der Phospholipide von den übrigen Lipidfraktionen erfolgte mittels Dialyse durch eine Gummimembran nach der Methode von VAN BEERS u. Mitarb. (44).
3. Die unveresterten Fettsäuren wurden aus dem Lipidgemisch unter Verwendung des Ionenaustauschers „Amberlite IR 45“ nach dem Verfahren von BIEGLER u. Mitarb. (45) gewonnen.
4. Die Fraktionierung in Cholesterin-Ester, freies Cholesterin und Glyceride erfolgte durch Chromatographie an Kieselsäure (12 g Mallinkrodt, 100 mesh). Die Elutionsgemische setzen sich zusammen aus 1% Äther in Hexan (200 ml), 5% Äther in Hexan (250 ml) und 25% Methanol in Äther (200 ml).
5. Aus aliquoten Teilen der einzelnen Lipidfraktionen wurden neben der gaschromatographischen Untersuchung der Fettsäuren nach vorheriger Transmethylierung folgende Analysen durchgeführt: Bestimmung des Cholesterins nach SCHÖNHEIMER-SPERRY (46), in der Modifikation von SPERRY und WEBB (47), des Lipidphosphors nach ALLEN (48), der veresterten Fettsäuren nach ANTONIS (49).
6. Die Gesamt-Lipide wurden als Summe der einzelnen Lipidfraktionen berechnet.
7. Die Transmethylierung der Fettsäuren erfolgte am Rückflußkühler während 90 Minuten mittels methanolischer H_2SO_4 (2% v/v) unter Hinzufügung von 0,1 ml einer 0,1proz. Hydrochinonlösung. Die Fettsäuren-Methylester wurden mit Petroläther ausgeschüttelt, gewogen, und unter Einhaltung folgender Arbeitsbedingungen im Pye-Argon-Gaschromatographen analysiert: Säulenfüllung: 20% Reoplex auf Chromosorb W (80–100 mesh), Strömungsgeschwindigkeit 36 ml/Min., Temperatur 183°, Druckabfall 0,85 atü, Detektorspannung 1250 Volt.

Ergebnisse

Die Tabelle 1 enthält die Mittelwerte für die Gesamt-Lipide und Lipidfraktionen bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen.

Eine Übersicht über die Veränderungen der Hauptfettsäuren gibt Abbildung 1 wieder.

1. Die Gruppe der *gesunden Kontrollpersonen* umfaßt 40 Probanden im Alter von 16–71 Jahren. Der Gesamt-Lipidspiegel beträgt hierbei 584–965 mg%, im Mittel 768 mg%. Der Cholesterin-Estergehalt beläuft sich auf durchschnittlich 238 mg% (160 bis 288 mg%) und die Phospholipidkonzentration auf 220 mg% (163–264 mg%). Für die Glyceride wurden Werte zwischen 37

Tab. 1: Die Gesamt-Lipide und Lipidfraktionen des Blutserums bei verschiedenen Hyperlipidämien. Mittelwerte und Standardabweichungen.

	n	Gesamt-Lipide mg%	Cholesterin- Ester mg%	Phospholipide mg%	Triglyceride mg%	unveresterte Fettsäuren mg%
Gesunde	40	768 ± 105	238 ± 16	220 ± 13	206 ± 70	28 ± 5
Alimentäre } nüchtern	5	700 ± 61	219 ± 19	223 ± 15	155 ± 49	30 ± 2
Hyperlipid. } 3 ³ / ₄ Std. p. c.	5	862 ± 79	223 ± 22	241 ± 24	287 ± 55	36 ± 4
Myxödem	13	1375 ± 336	397 ± 40	352 ± 20	480 ± 51	31 ± 2
Nephrotisches Syndrom	12	2081 ± 711	551 ± 189	475 ± 189	841 ± 361	47 ± 11
Fettleber	7	1512 ± 214	367 ± 61	359 ± 62	607 ± 94	61 ± 18
Arteriosklerose	10	1511 ± 131	377 ± 43	340 ± 43	658 ± 157	30 ± 7
Idiopathische Hyperlipidämie	15	2933 ± 1880	706 ± 969	560 ± 278	1386 ± 1150	45 ± 32
Xanthomatose	8	2356 ± 681	674 ± 198	526 ± 177	907 ± 301	56 ± 30
Coma diabeticum	11	2856 ± 786	540 ± 107	598 ± 132	1449 ± 545	102 ± 27

und 335 mg%, im Durchschnitt 206 mg% ermittelt. Bei dieser Fraktion sind die individuellen Unterschiede am größten. Die unveresterten Fettsäuren machen mit 28 mg% weniger als 4% der Gesamt-Lipide und 7% der Gesamt-Fettsäuren aus. — Über die Fettsäurenzusammensetzung der verschiedenen Lipidfraktionen ergibt sich folgendes: Die Cholesterin-Ester bestehen zu fast 50% aus Linolsäure, daneben treten Palmitinsäure und Ölsäure in stärkerem Maße auf (12,3% bzw. 19,7%). Der Arachidonsäureanteil beläuft sich auf durchschnittlich 4,8%, auf die Penta- und Hexaene entfallen insgesamt 2,8%. In der Phospholipidfraktion stehen mengenmäßig die Ester der Palmitinsäure an erster Stelle (31,8%). Es folgen die Linolsäure mit 20,4%, die Ölsäure mit 15,2% und die Stearinsäure mit 12,6%. Der Anteil der Arachidonsäure ist in dieser Fraktion mit 8,1% höher als in allen übrigen Lipidfraktionen, auch die Penta- und Hexaene liegen mit zusammen 4,8% ziemlich hoch. Es überwiegen also in den Phospholipiden mit insgesamt 45,4% die gesättigten Fettsäuren eindeutig. — Das Fettsäurenspektrum der Glyceride ist charakterisiert durch den hohen Anteil an Ölsäure (36,7%). Zusammen mit der Palmitoleinsäure (7,0%) entfallen auf die einfach-ungesättigten Fettsäuren insgesamt 43,7%. Daneben finden sich noch 28,4% Palmitinsäure und 12,1% Linolsäure. Die prozentualen Anteile der hochungesättigten Fettsäuren mit mehr als 2 Doppelbindungen sind verhältnismäßig gering. — Bei den unveresterten Fettsäuren sind die Anteile der Palmitin- und Ölsäure annähernd gleich groß (27,8% bzw. 25,8%). Auffallend ist hier der rel. hohe Gehalt an Stearinsäure (14,0%). Auf die Linolsäure entfallen 13,0% und auf die Arachidonsäure 2,3%. Die verschiedenen Fettsäuren verteilen sich demnach in charakteristischer Weise auf die einzelnen Lipidfraktionen des Blutserums. In den Cholesterin-Estern überwiegen die Polyensäuren, insbesondere die Linolsäure, deren Anteil in den Phospholipiden nur etwa 20% und in den Glyceriden und unveresterten Fettsäuren etwas mehr als 10% ausmacht. Andererseits sind in den Phospholipiden überwiegend gesättigte Säuren (Palmitin- und Stearinsäure), sowie rel. viel Arachidonsäure, und in den Glyceriden hauptsächlich Öl- und Palmitinsäure enthalten.

2. Das Verhalten der Lipide und der Fettsäuren der einzelnen Lipidfraktionen auf dem Höhepunkt der *alimentären Hyperlipidämie* (3 Std. 45 Min. nach Zufuhr von 62,5 g Butter) wurde an 5 gesunden Kontrollpersonen mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren untersucht. Zum Vergleich dienten die Nüchternwerte derselben Probanden. An dem Anstieg der Gesamt-Lipide um durchschnittlich 162 mg% sind in erster Linie die Glyceride mit 132 mg% beteiligt. Das entspricht einer Zunahme von 85%. Eine leichte Anhebung von 223 auf 241 mg% erfahren auch die Phospholipide. Bei den Cholesterin-Estern ist die Steigerung um 4 mg% praktisch bedeutungslos. Die unveresterten Fettsäuren nehmen um insgesamt 6 mg% von 30 auf 36 mg% zu. Bei der geringen Serumkonzentration dieser Fraktion entspricht das einer

Vermehrung um 20%. Obwohl die Cholesterin-Ester und Phospholipide bei der alimentären Hyperlipidämie in quantitativer Hinsicht nur geringe Veränderungen erfahren, zeigt sich, daß in diesen Fraktionen die Ester der Linolsäure, der Ölsäure und der Palmitinsäure etwas ansteigen. Die absolute Zunahme des Cholesteryl-linolats ist mit 2,1 mg% deutlicher als die des Oleats und Palmitats. Die ungleichmäßige Erhöhung der einzelnen Fettsäuren führt zu einer Verschiebung in der prozentualen Zusammensetzung des Fettsäurenspektrums der Cholesterin-Ester. So nimmt die Linolsäure im Vergleich zu den Ausgangswerten um 1,5%, die Ölsäure um 1,1% und die Palmitinsäure um 0,6% zu. In der Phospholipidfraktion steigt die Linolsäure um 10 mg%, die Ölsäure um 2,2 mg% und die Palmitinsäure um 4,8 mg% an. Auch aus dieser differentiellen Steigerung der einzelnen Säuren resultieren Verschiebungen im Fettsäurenspektrum der Phospholipide. Während der Linolsäureanteil um 4,8% ansteigt, bleiben die Anteile der Öl- und Palmitinsäure praktisch unverändert. In der Glyceridfraktion, die mengenmäßig den stärksten Veränderungen im Verlaufe der Butterzufuhr ausgesetzt ist, nehmen besonders die gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren zu. Der Gehalt an Linolsäure und Arachidonsäure bleibt dagegen annähernd konstant. Unter diesen Bedingungen treten in der prozentualen Fettsäurenzusammensetzung der Glyceride erhebliche Veränderungen auf. Die Anteile der Palmitin- und Ölsäure steigen um 4,7 bzw. 2,9% an, während der Linolsäureanteil um 5,4% signifikant absinkt. Bei den unveresterten Fettsäuren kommt es während der alimentären Hyperlipidämie zu einer absoluten Steigerung der Palmitin-, Stearin- und Ölsäure. Auch prozentual nehmen diese Säuren zu. Die unveresterte Linolsäure bleibt zwar mengenmäßig annähernd konstant, infolge der Zunahme der anderen Säuren vermindert sich ihr Anteil allerdings von 13,3 auf 8,2%.

3. Von den 13 *Myxödemkranken* unseres Patientengutes wiesen 8 ein getrübbtes Nüchternserum auf. Die Gesamt-Lipide dieser Gruppe betragen 1375 mg%. Es entfallen davon auf die Cholesterin-Ester 397 mg%, auf die Phospholipide 352 mg% und auf die Glyceride 480 mg%. An der Steigerung der Gesamt-Lipide sind demnach die Glyceride mit durchschnittlich 130% stärker beteiligt als die Cholesterin-Ester und Phospholipide, deren Zunahme insgesamt 67 bzw. 60% beträgt. Die Konzentration der unveresterten Fettsäuren weist dagegen im Vergleich zu den Kontrollpersonen keine eindeutige Zunahme auf. An der Erhöhung der Cholesterin-Ester beteiligen sich die Ester der gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren in stärkerem Maße als die Polyensäuren-Ester. Im Fettsäurenspektrum dieser Fraktion treten daher die Palmitin- und Ölsäure stärker hervor als bei den Gesunden. Die Anteile dieser Säuren liegen um durchschnittlich 4 bzw. 6% höher als bei den Kontrollen. Auf das Cholesteryl-linolat entfallen nur 36,0% gegenüber 46,2% bei den Gesunden. — Auch in der Phospholipidfraktion nehmen die gesättigten und einfach-

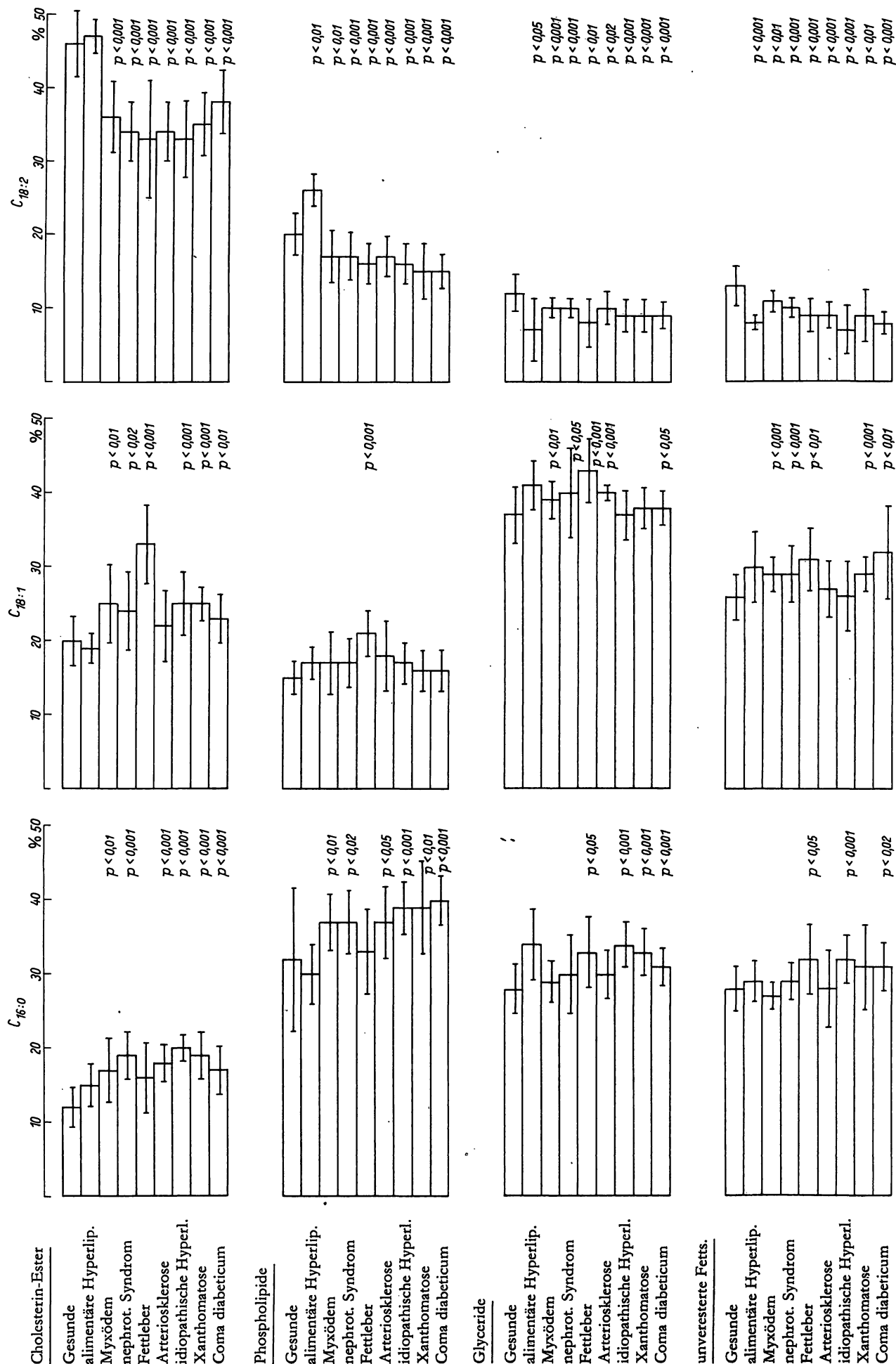


Abb. 1. Die prozentualen Anteile der Palmitin-, Öl- und Linolsäure der einzelnen Lipidfraktionen des Blutes bei verschiedenen Hyperlipidämien

ungesättigten Fettsäuren stärker zu als die hochungesättigten Säuren. Allerdings sind hier die Verschiebungen weniger stark als bei den Cholesterin-Estern. Die Palmitin- und Ölsäureanteile liegen um 5,4 bzw. 1,7% höher und der Linolsäureanteil um 3,5% niedriger als bei den Gesunden. — An der Vermehrung der Glyceride sind die einzelnen Fettsäuren annähernd gleichmäßig beteiligt. Dementsprechend ergeben sich in der prozentualen Fettsäurenzusammensetzung dieser Fraktion, abgesehen von einer leichten Verminderung des Linolsäureanteils keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Myxödemkranken und den Gesunden. Auch die Zusammensetzung der unveresterten Fettsäuren weicht nur gering von der Norm ab.

4. Bei den 12 Patienten mit *nephrotischem Syndrom* sind die Gesamt-Lipide auf durchschnittlich 2081 mg% erhöht. In allen Fällen lag eine lipämische Serumtrübung vor. An der Vermehrung der Gesamt-Lipide nehmen am stärksten die Glyceride, weniger ausgeprägt auch die Cholesterin-Ester und Phospholipide teil. Der Glyceridgehalt ist mit durchschnittlich 841 mg% viermal so hoch wie bei den Gesunden, Cholesterin-Ester und Phospholipide sind demgegenüber nur um das Doppelte gesteigert. Auch die Konzentration der unveresterten Fettsäuren liegt mit 47 mg% höher als bei den Kontrollpersonen (28 mg%). Die Zunahme der einzelnen Lipidfraktionen geht auch hier wieder mit einer unterschiedlichen Steigerung der einzelnen Fettsäuren einher. Es sind durchweg die gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren stärker vermehrt als die mehrfach-ungesättigten Säuren. Das wirkt sich besonders deutlich im Fettsäurenmuster der Cholesterin-Ester aus. Der Anteil des Cholesteryllinolats sinkt auf 34,4% ab. Palmitat und Oleat nehmen im Mittel um 6,3 bzw. 4,1% zu. — Das Spektrum der Phospholipidfettsäuren bei der nephrotischen Hyperlipidämie weicht ebenfalls von der Norm ab. Es ist charakterisiert durch eine Verminderung des Linol- und Arachidonsäureanteils auf 16,4 bzw. 5,3%, sowie durch eine Zunahme der Stearin- und Palmitin-, weniger auch der Ölsäure. In der Glyceridfraktion finden wir eine leichte prozentuale Anhebung der Palmitin- und Ölsäure und eine geringe Abnahme des Linolsäureanteils. Bei den unveresterten Fettsäuren ergibt sich eine Senkung des Linolsäureanteils um 2,6%, bemerkenswerterweise aber auch eine Verminderung der Stearinsäure auf 9,8% gegenüber 14,0% bei den Gesunden.

5. Von den 7 Patienten mit einer *Fettleber* hatten 4 ein getrübbes Nüchternserum. Die Gesamt-Lipide des Blutserums bei dieser Gruppe erstrecken sich auf Werte zwischen 1233 und 1862 mg%, im Mittel auf 1512 mg%. Die Glyceride sind wiederum stärker erhöht als vergleichsweise die Cholesterin-Ester und Phospholipide. Auffällig ist auch eine Zunahme der unveresterten Fettsäuren auf 61 mg%. — Infolge der ungleichmäßigen Beteiligung der verschiedenen Fettsäuren an der Steigerung der einzelnen Lipidfraktionen weichen die Fettsäurenspektren in ihrer prozentualen Zusammensetzung erheblich von denen der gesunden Kontrollpersonen ab. Es sind in allen 4 Fraktionen, am deutlichsten in den Cholesterin-Estern, die Palmitin- und Ölsäure, in den Phospholipiden auch die Stearinsäure stärker erhöht als die mehrfach-ungesättigten Säuren. Der Arachidonsäuregehalt in der Phospholipidfraktion unserer Leberkranken liegt mit 9,5 mg% sogar etwas niedriger als bei den Gesunden. Bei Betrachtung der Fettsäurenspektren der einzelnen Lipidfraktionen fällt auf, daß das Ausmaß der Fettsäurenverschiebungen, kenntlich an der prozentualen Linol- und Arachidonsäureverminderung und der Zunahme der prozentualen Anteile der meisten gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren recht ausgeprägt ist, obwohl die Steigerung der Blutlipide bei diesen Patienten verhältnismäßig gering ist.

6. Bei den 10 *Arteriosklerosekranken* liegen die Werte für die Gesamt-Lipide des Blutserums zwischen 1383 und 1633 mg%. In allen Fällen bestand eine Serumtrübung unterschiedlichen Grades. Bei den Glyceriden ergibt sich ein Mittelwert von 658 mg%. Die Cholesterin-Ester sind auf 377 mg% und die Phospholipide auf 340 mg% erhöht. Die unveresterten Fettsäuren weichen mit durchschnittlich 30 mg% nicht von der Norm ab. — Auch hier zeigt sich infolge der stärkeren Zunahme der gesättigten und einfach-

ungesättigten Fettsäuren und der weniger ausgeprägten Vermehrung der Polyensäuren in allen Lipidfraktionen eine prozentuale Zunahme der erstgenannten Säuren und eine relative Verminderung des Anteils der mehrfach-ungesättigten Fettsäuren. Das trifft in erster Linie für das Spektrum der Cholesterin-Ester-Fettsäuren und der Phospholipidfettsäuren zu. In diesen Lipidfraktionen ist auch der absolute Arachidonsäuregehalt niedriger als bei den Gesunden. Obwohl die Glyceride am stärksten vermehrt sind, erfährt ihre Fettsäurenzusammensetzung nur geringfügige Veränderungen. Bei den unveresterten Fettsäuren sind gewisse Besonderheiten festzustellen. Hier ist der Anteil der unveresterten Linolsäure um 3,7% niedriger als bei den Kontrollen. Die kompensatorische Vermehrung geht zu Lasten der Palmitin-Stearin- und Ölsäure.

7. Die höchsten Lipidkonzentrationen des Blutserums finden sich bei den 15 Patienten mit einer *idiopathischen Hyperlipidämie*. Bei Einzelwerten zwischen 1523 und 8297 mg% errechnet sich für die Gesamt-Lipide ein Durchschnitt von 2933 mg%. Der Cholesterin-Estergehalt beträgt im Mittel 706 mg%, die Phospholipide sind auf 560 mg% erhöht. 47% aller Lipide entfallen auf die Glyceride, deren Mittelwert 1386 mg% ausmacht. An unveresterten Fettsäuren finden sich insgesamt 45 mg%. — Die Untersuchung der Fettsäuren der einzelnen Lipidfraktionen läßt erkennen, daß bei der idiopathischen Hyperlipidämie ganz überwiegend Cholesterin-Ester, Phospholipide und Glyceride mit gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren zusätzlich im Blute enthalten sind, dagegen Linol- und Arachidonsäure in wesentlich geringerem Umfang. Die unterschiedliche Vermehrung der verschiedenen Säuren ist bei der idiopathischen Hyperlipidämie im Durchschnitt stärker ausgeprägt, als bei allen anderen Formen pathologischer Blutfettvermehrungen. Infolgedessen sind die Differenzen der prozentualen Fettsäurenanteile in den einzelnen Fraktionen bei diesem Krankheitsbild gegenüber den Verhältnissen beim Gesunden in besonders charakteristischer Weise festzustellen.

8. Von den 8 Patienten mit einer sog. *hypercholesterinämischen Xanthomatose* wiesen 7 teils leichtere, teils stärkere Trübungen des Nüchternserums auf. Nur bei einem Probanden mit einem Gesamt-Lipidgehalt von 1605 mg% fand sich ein völlig transparentes Serum. Die Gesamt-Lipide dieser Gruppe sind im Mittel auf 2356 mg% erhöht. Davon entfallen 29% auf die Cholesterin-Ester (674 mg%), 22% auf die Phospholipide (526 mg%) und 38% auf die Glyceride (907 mg%). Mit 56 mg% sind auch die unveresterten Fettsäuren erhöht. Auch bei diesen Patienten geht die Hyperlipidämie mit ähnlichen Verschiebungen in der Fettsäurenzusammensetzung der einzelnen Lipidfraktionen einher wie bei der idiopathischen Hyperlipidämie. Allerdings liegt der Linolsäureanteil der Cholesterin-Ester bei der hypercholesterinämischen Xanthomatose mit durchschnittlich 35% höher als bei der *Bürger-Grützschens* Erkrankung (32,2%).

9. Bei den 11 Patienten mit einem *diabetischen Coma* liegen die Gesamt-Lipide des Blutserums zwischen 1748 und 4380 mg%, im Mittel bei 2856 mg%. Die Glyceride, die anteilmäßig 50% der Gesamt-Lipide ausmachen, betragen durchschnittlich 1449 mg%. Die Cholesterin-Ester sind auf 540 mg% und die Phospholipide auf 598 mg% erhöht. Eine starke Zunahme auf 102 mg% ist auch bei den unveresterten Fettsäuren dieser Patienten festzustellen. Wie die gaschromatographischen Analysen der isolierten Lipidfraktionen zeigen, beruht auch bei diesen Fällen die Hyperglyceridämie, Hypercholesterinämie und die Hyperphospholipidämie auf einer bevorzugten Vermehrung der Ester der gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren, während die Polyensäuren-Ester zurücktreten. Auffällig ist allerdings, daß die prozentuale Verminderung des Cholesteryllinolats auf 37,6% nicht sehr ausgesprochen ist.

Diskussion

Wenn wir die Gesamtheit der hier aufgeführten Untersuchungsergebnisse überblicken, so ist festzustellen, daß

die Fettsäuren des Blutserums unter den Bedingungen einer *Hyperlipidämie* erhebliche quantitative und qualitative Veränderungen erfahren können. Allgemein kann gesagt werden, daß jede Blutfettvermehrung regelmäßig mit einer Steigerung der physiologischerweise im Serum vorkommenden Fettsäuren einhergeht. Die Zunahme der einzelnen Säuren ist dabei unterschiedlich. In den meisten Fällen sind die gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren stärker vermehrt als die hoch-ungesättigten Säuren mit 2 und mehr Doppelbindungen. Von diesen Polyensäuren heben sich wiederum die Arachidonsäure und die Penta- und Hexaene insofern heraus, als ihr Gehalt im Blutserum bei einer Hyperlipidämie nicht selten absolut niedriger ist als bei der Normolipidämie des nüchternen Gesunden. Wegen der ungleichmäßigen Zunahme der einzelnen Fettsäuren gehen die verschiedenen Hyperlipidämien mit teilweise beträchtlichen Verschiebungen in der prozentualen Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen einher. Allerdings besteht eine gewisse Abhängigkeit zwischen diesen Veränderungen und der Natur der Blutfettvermehrung. So ist bei den verschiedenen Hyperlipidämien nicht nur das Ausmaß der Fettsäurenverschiebungen different, auch die einzelnen Lipidfraktionen sind von Fall zu Fall unterschiedlich von den Abweichungen in der prozentualen Fettsäurezusammensetzung betroffen. —

Eine Sonderstellung kommt der *alimentären Hyperlipidämie* zu. Nach unseren Feststellungen ist das Kennzeichen dieser physiologischen Blutlipidvermehrung nach Butterzufuhr beim Gesunden eine nahezu isolierte Steigerung der Neutralfette um 85%, wobei die Fettsäurezusammensetzung dieser Fraktion tiefgreifende Veränderungen erfährt. Es nehmen diejenigen Glyceridfettsäuren zu, die am stärksten im Butterfett vertreten sind. Daraus resultiert eine beträchtliche prozentuale Steigerung der Palmitin- und Ölsäure und eine Verminderung des Linolsäureanteils um fast 50% gegenüber dem Ausgangswert. Auch die unveresterten Fettsäuren reagieren auf den Einfluß einer Butterbelastung mit einer leichten Zunahme ihrer Gesamtmenge. Im Vordergrund steht dabei quantitativ ein Anstieg der unveresterten Öl- und Palmitinsäure. Die Konzentration der unveresterten Linolsäure bleibt annähernd konstant. Prozentual sinkt ihr Anteil allerdings ab. Es dürfte sich bei den Veränderungen der unveresterten Fettsäuren am ehesten um das Resultat einer intravasalen Lipolyse von Anteilen des resorbierten Nahrungsfettes handeln. Bemerkenswert sind die Reaktionen, die durch den Vorgang der alimentär bedingten Blutlipidvermehrung an den Fettsäurenspektren der beiden Lipoidfraktionen Cholesterin-Ester und Phospholipide ausgelöst werden. Obwohl in quantitativer Hinsicht die einmalige Butterzufuhr nur zu einer leichten Anhebung des Phospholipidspiegels um 8% führt und keine eindeutige Änderung des Serumcholesterin-Ester-Gehaltes bewirkt, ändert sich die Fettsäurezusammensetzung dieser beiden Fraktionen. Es nehmen in erster Linie prozentual und absolut die linolsäurehaltigen Verbindungen zu.

Rechnerisch beträgt der Anstieg der Linolsäure etwa 12 mg%, wovon 2 mg% auf die Cholesterin-Ester und 10 mg% auf die Phospholipide entfallen. Die Zunahme der Linolsäure in beiden Fraktionen liegt damit bedeutend höher, als es nach der Zufuhr von polyensäurenarmer Butter (Linolsäuregehalt 3,8%) zu erwarten wäre. — Diese Beobachtungen bestätigen frühere Untersuchungsbefunde unseres Arbeitskreises (17, 34, 35). Mittels spektrophotometrischer und gaschromatographischer Bestimmung der Fettsäuren der Gesamtlipide des Blutserums konnten wir feststellen, daß an der Steigerung der Gesamt-Fettsäuren nach Butterbelastung auch die Linolsäure beteiligt ist, wobei der prozentuale Linolsäureanteil an den Gesamtfettsäuren annähernd konstant bleibt. Es wurde von uns die Vermutung ausgesprochen, daß der Reiz der Butterresorption endogene Polyensäurenverschiebungen auslöst, wahrscheinlich in Form einer Mobilisierung von linolsäurehaltigen Phospholipiden und Cholesterin-Estern. Unsere jetzigen Feststellungen bestätigen diese Annahme und machen deutlich, daß von diesem Effekt in erster Linie die Phospholipide betroffen sind.

Über die Veränderungen der Fettsäuren der einzelnen Blutlipidfraktionen im Verlaufe einer alimentären Hyperlipidämie durch andere Fette und Öle werden wir an anderer Stelle berichten. Es kann bereits jetzt gesagt werden, daß die alimentär ausgelösten Reaktionen an den Blutfettsäuren in hohem Maße von der Fettsäurezusammensetzung der resorbierten Fette abhängig sind. Die hier beschriebenen Fettsäurenverschiebungen treten in erster Linie nach Applikation von Fetten mit überwiegend gesättigten und einfach-ungesättigten Säuren auf.

Der Mechanismus einer endogenen Polyensäurenmobilisierung im Verband der Cholesterin-Ester und Phospholipide scheint bei der Beseitigung der alimentären Hyperlipidämie nach der Resorption nicht-essentieller Fettsäuren neben anderen Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Es ergeben sich hierfür mehrere Hinweise. So tritt dieser Effekt bei manchen Arteriosklerotikern mit einer Hyperlipidämie nicht oder nur abgeschwächt auf (50). Außerdem kann durch i. v. Applikation von linolsäurereichen Phospholipiden die alimentäre Blutfettvermehrung nach Butter teilweise unterdrückt werden (17). Die Kenntnis dieser Besonderheiten dürfte für den verzögerten Ablauf der alimentären Hyperlipidämie bei Arteriosklerotikern und älteren Menschen von Bedeutung sein.

Vergleicht man die Veränderungen der Fettsäuren des Blutserums auf dem Höhepunkt der alimentären Hyperlipidämie nach Butterzufuhr mit den Abweichungen, wie sie sich bei den pathologischen Blutlipidvermehrungen nachweisen lassen, so ergeben sich charakteristische Unterschiede. Sie sind zunächst quantitativ bedingt. Die differente Zunahme der einzelnen Lipidfraktionen und der verschiedenen Fettsäuren ist bei den krankhaften Blutfettvermehrungen im allgemeinen sehr viel stärker ausgeprägt als bei der alimentären Hyperlipidämie. Darüber hinaus unterscheiden sich die Fettsäurenmuster der korrespondierenden Lipidfraktionen. Wäh-

rend bei der alimentären Hyperlipidämie die stärksten Verschiebungen in der Fettsäurezusammensetzung der Glyceride anzutreffen sind, finden sich die ausgeprägtesten Veränderungen bei den symptomatischen und idiopathischen Hyperlipidämien in den Spektren der Lipidfraktionen. So erscheinen bei der Vermehrung der Cholesterin-Ester und Phospholipide, wie wir sie bei den krankhaften Hyperlipidämien antreffen, zusätzlich Verbindungen mit gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren im Blutserum, bei der alimentären Blutfettvermehrung des Gesunden dagegen fast ausschließlich polyensäurereiche Ester. Dementsprechend geht die Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie im ersten Fall mit teilweise beträchtlichen prozentualen Steigerungen der gesättigten und einfach-ungesättigten und einer Verminderung der Polyensäurenanteile einher. Unter den Bedingungen der alimentären Hyperlipidämie sind von der Zunahme die linolsäurehaltigen Cholesterin-Ester und Phospholipide betroffen. Bei der pathologischen Hyperglyceridämie nehmen gesättigte und Monoenfettsäuren nur etwas stärker zu als vergleichsweise die Linolsäure. Die alimentäre Neutralfettvermehrung kommt ausschließlich durch eine Steigerung der resorbierten gesättigten und einfach-ungesättigten Butterfettsäuren zustande. Auf bestimmte Merkmale in der Fettsäurezusammensetzung pathologischer Hyperlipidämien, insbesondere auf die relative Verminderung der Polyensäuren, haben bereits früher SCHRÄDE und Mitarbeiter (17), BJÖRNTORP (21, 22) und BOGGS und Mitarbeiter (20) hingewiesen.

Nach unseren vergleichenden Untersuchungen trifft diese Feststellung in erster Linie für die sogenannten *Retentionshyperlipidämien* zu. Hier beruht die Blutfettvermehrung auf einer Störung derjenigen Regulationen, die einen normalen Abstrom der Blutlipide in die Organe des Fettumsatzes gewährleisten (10). In erster Linie gilt das für die idiopathische Hyperlipidämie, für die Blutfettvermehrung beim Myxödem, wahrscheinlich auch für die Hyperlipidämie, die wir bei manchen Arteriosklerotikern nachweisen können. — Fragt man sich, auf welche Weise die Überladung des Blutes mit vornehmlich gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren unter diesen Bedingungen zustande kommt, so ist davon auszugehen, daß der verminderte Abtransport der Lipide aus dem Blut eine Anhäufung solcher Fettsubstanzen bewirkt, die mit der Nahrung zugeführt werden (10, 51—54). Es sind dies unter den bei uns üblichen Ernährungsbedingungen fast ausschließlich Glycerin-Ester mit wenig Polyensäuren und hohen Anteilen an gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren (etwa 90%). Wenn man annimmt, daß — auch beim Gesunden — die Fettsäurezusammensetzung der Glyceride und der geringe Polyensäurenanteil dieser Fraktion ein Spiegelbild unserer Ernährung darstellt (5), so ist es erklärlich, daß bei der Anhäufung dieser Verbindungen im Blut unter den Bedingungen einer Retentionshyperlipidämie Veränderungen des Fettsäure Spektrums der Glyceride fehlen können oder nur in geringem Umfang nachweisbar sind. Die unphysiologische Er-

höhung von polyensäurenarmen Glyceriden im Blut scheint aber bei der Retentionshyperlipidämie Voraussetzung zu sein für eine bevorzugte Bildung von Cholesterin-Estern und Phospholipiden mit überwiegend gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren. Daß es sich hierbei tatsächlich um eine Neubildung solcher Lipide und nicht um Umesterungsvorgänge handelt, dürfte daraus hervorgehen, daß das Mißverhältnis in den Relationen von gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren zu Polyensäuren rechnerisch zustande kommt und ausschließlich auf einer stärkeren Vermehrung der ersteren und einer weniger starken Zunahme der letzteren beruht. Überhaupt scheint das Ausmaß der Hyperglyceridämie für die Fettsäurezusammensetzung der Cholesterin-Ester und Phospholipide von maßgebender Bedeutung zu sein. Dabei dürfte weniger die absolute Erhöhung der Neutralfette eine Rolle spielen als vielmehr der Anteil der Glyceride an den Gesamt-Lipiden bzw. die Relation Glyceride zu Lipiden. Unter den Fällen von BJÖRNTORP (21) weisen in erster Linie diejenigen idiopathischen und symptomatischen Hyperlipidämien eine prozentuale Polyensäurenverminderung der Cholesterin-Ester und Phospholipide auf, bei denen gleichzeitig eine ausgesprochene Hyperglyceridämie besteht. Auch bei den von uns untersuchten Retentionshyperlipidämien fällt auf, daß der relative Polyensäurenmangel in den Fettsäurenspektren der Cholesterin-Ester und Phospholipide bei der idiopathischen Hyperlipidämie und bei der Arteriosklerose am stärksten ausgeprägt ist. Bei diesen Gruppen betragen die Neutralfettanteile an den Gesamt-Lipiden durchschnittlich 47 bzw. 44%. Bei den Myxödemkranken geht die Hyperlipidämie mit einer weniger starken Vermehrung der Neutralfette einher. Der Glyceridanteil errechnet sich hier im Mittel nur auf 35%. Der prozentuale Anteil des Cholesteryllinolat liegt im Vergleich zu anderen Retentionshyperlipidämien mit 36,0% ziemlich hoch. Eine solche Abhängigkeit läßt sich auch bei der hypercholesterinämischen Xanthomatose nachweisen. Hier werden die Beziehungen zwischen Hyperglyceridämie und relativer Polyensäurenverminderung der Cholesterin-Ester und Phospholipide besonders deutlich, wenn man die Einzelfälle daraufhin untersucht (s. Dissertation BERNSTEIN). In unserem Krankengut fanden sich zwei Patienten mit einer Xanthomatose, die zwar eine starke Hypercholesterinämie, jedoch nur eine ange deutete Hyperglyceridämie aufwiesen. In beiden Fällen war der Anteil der Linolsäure an den Cholesterin-Estern mit über 40% annähernd normal.

Aber noch ein weiterer Faktor scheint für die prozentuale Verminderung der Polyensäuren in den Lipidfraktionen bei der Retentionshyperlipidämie maßgeblich zu sein. Neben einer Vermehrung der Glyceride spielt ihre Fettsäurezusammensetzung eine wichtige Rolle. Während eine Hyperglyceridämie, die auf einer Steigerung polyensäurenarmer Neutralfette beruht, der relativen Polyensäurenverminderung der Lipidfraktionen Vorschub leistet, wirkt die Vermehrung linolsäurereicher Glyceride im Blutserum diesen Verschiebungen ent-

gegen. Wir konnten bis jetzt bei insgesamt vier Patienten mit pathologischen Hyperlipidämien (Xanthomatose, idiopathische Hyperlipidämie, Nephrose) und hochgradiger Neutralfettvermehrung die interessante Beobachtung machen, daß die langfristige Applikation von polyensäurenreichen Ölen zwar nicht zu einer nachhaltigen Senkung der Blutlipide führte, jedoch zu einer Anreicherung linolsäurehaltiger Glyceride im Blut und zu einer Normalisierung der prozentualen Linolsäureanteile in den Fettsäurenspektren der Cholesterin-Ester und Phospholipide (BÖHLE (55), s. Dissertation BERNSTEIN).

Es sind auch im Rahmen einer *Transporthyperlipidämie* die Voraussetzungen gegeben, die zu einer Veränderung der Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen führen. Bekanntlich beruht die Transporthyperlipidämie auf einer überstürzten Mobilisierung von Lipiden aus den Depots zu den Organen der Verbrennung. In ausgeprägter Form finden wir eine derartige Blutfettvermehrung beim diabetischen Coma. Ihre charakteristischen Merkmale sind eine starke Vermehrung der Glyceride und unveresterten Fettsäuren, weniger auch der Cholesterin-Ester und Phospholipide. Bei den Fettsäuren finden sich ähnliche Verschiebungen, wie wir sie bei der Retentionshyperlipidämie antreffen. Wie unsere gaschromatographischen Analysen der isolierten Lipidfraktionen zeigen, beruht auch die Hyperglyceridämie, Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie, sowie die Vermehrung der unveresterten Fettsäuren bei der Transporthyperlipidämie auf einer bevorzugten Erhöhung der Ester von gesättigten und einfach-ungesättigten Säuren, während die Polyensäuren zurücktreten. Als Eigentümlichkeit kann hierbei gewertet werden, daß die im Blut vermehrt auftretenden Glyceride und unveresterten Fettsäuren vorzugsweise dem Fettgewebe entstammen, wodurch die Fettsäurenmuster dieser Fraktionen dem des Fettgewebes (56) ähnlich werden. Ob auch unter diesen Bedingungen die Änderung der Fettsäurezusammensetzung der Cholesterin-Ester und Phospholipide auf der starken Zunahme der polyensäurenarmen Glyceride beruht, erscheint aus mehreren Gründen fraglich. Einmal stellt die comabedingte Hyperlipidämie und die Hyperglyceridämie ein zeitlich kurzdauerndes Ereignis dar. Zum anderen ist bekannt, daß auch ohne den Effekt der akuten Stoffwechselentgleisung bei Diabetikern nicht selten Abweichungen in der Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen vorhanden sind (SCHRÄDE und Mitarbeiter (3)).

Es bleibt noch die Erörterung der Frage, ob sich aus den Analysen der Blutlipide und den gaschromatographischen Untersuchungen der Fettsäuren irgendwelche Anhaltspunkte ergeben, die eine Einordnung der *symptomatischen Hyperlipidämie*, beim nephrotischen Syndrom und bei der Fettleber zulassen. Über die Entstehungsmöglichkeiten einer *nephrotischen Hyperlipidämie* existieren verschiedene Theorien (57). U. a. wird angenommen, daß es sich bei der Blutfettvermehrung im Rahmen der Lipidnephrose um eine Transporthyperlipidämie handelt (ZÖLLNER (12)). Dabei kommt mög-

licherweise der Verminderung des kolloidosmotischen Druckes des Blutserums eine ursächliche Bedeutung zu, weil hierdurch die Mobilisierung von Lipiden aus den Fettdepots angeregt werden soll. Unter Hinweis auf die starke Hypoproteinämie nimmt PETZOLD (16) eher einen Retentionsmechanismus an, wobei eine Änderung des physikalisch-chemischen Bindungsverhältnisses zwischen Lipiden und Proteinen im Blutplasma eine Rolle spielen soll. Tatsächlich ist beim nephrotischen Syndrom eine verlangsamte Umsatzgeschwindigkeit von Phospholipiden und Cholesterin festgestellt worden (58, 59). Die von uns nachgewiesenen, mehr uncharakteristischen Veränderungen der Fettsäurenspektren der Cholesterin-Ester, Phospholipide und Glyceride gestatten zunächst keine verbindlichen Aussagen. Es scheint aber die fehlende Vermehrung der unveresterten Fettsäuren und ihre Zusammensetzung, die eine Angleichung an das Fettsäurespektrum des Fettgewebes vermissen läßt, ein Hinweis dafür zu sein, daß es sich bei der nephrotischen Hyperlipidämie eher um eine Retentionshyperlipidämie als um eine Transporthyperlipidämie wie beim Coma diabeticum handelt.

Im Lichte unserer Fettanalysen entspricht die Fettsäurezusammensetzung der Lipidfraktionen des Blutes bei der Fettleber den Verhältnissen, wie sie auch beim stoffwechseldekompensierten Diabetes mellitus festzustellen ist. Es bestehen zwar im Ausmaß der Hyperlipidämie zwischen beiden Erkrankungen gewisse quantitative Unterschiede, die Abweichungen in der prozentualen Zusammensetzung der Fettsäurenspektren sämtlicher Lipidfraktionen weisen jedoch viele Gemeinsamkeiten auf. Aus der Zunahme der unveresterten Fettsäuren des Blutes bei der Fettleber ergeben sich weitere Anhaltspunkte für eine Transporthyperlipidämie. Unsere Beobachtungen unterstreichen damit andere Feststellungen. ZÖLLNER (12) nimmt an, daß bei der Fettleber die Anhäufung von Lipiden im Blut auf eine relative Insuffizienz der Fettverbrennung in der Leber zurückgeht. Entgegen der vermehrten Mobilisierung von Fett aus den Depots beim Diabetes mellitus kann die Transporthyperlipidämie bei der Fettleber auch bei normaler Mobilisation zustande kommen.

Es geht somit aus unseren Untersuchungen hervor, daß in den Fettsäurenverschiebungen bei den verschiedenen Hyperlipidämien eine gewisse Unabhängigkeit von der Ursache der Blutlipidvermehrung besteht. Es sind im allgemeinen immer die gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren, die unter den Bedingungen einer pathologischen Blutfettvermehrung eine stärkere Zunahme erfahren können, als die mehrfach-ungesättigten Säuren. Dadurch wird das Verhältnis, das bei normalem Lipidgehalt des Blutes zwischen den gesättigten und einfach-ungesättigten Fettsäuren einerseits und den mehrfach-ungesättigten Säuren andererseits besteht, zugunsten der ersteren verschoben. Allerdings lassen sich auch im Rahmen dieser unspezifischen Vorgänge bestimmten Hyperlipidämien charakteristische Fettsäuremuster zuordnen. Insgesamt dürfte es sich bei all diesen Veränderungen um Teilerscheinungen der einzelnen

Vorgänge handeln, die im Komplex der eng miteinander verknüpften Blutlipide auftreten. Eine differenzierte Fettsäureanalytik kann dabei weitere Einblicke in das physiologische und pathologische Stoffwechselgeschehen der Blutlipide vermitteln.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt. Den medizinisch-technischen Assistentinnen Fr. M. JOHN, Fr. C. OHL und Fr. E. HAGOLANI sei an dieser Stelle für wertvolle Mitarbeit gedankt.

Literatur

1. SCHRADER, W., R. BIEGLER und E. BÖHLE, *J. Atheroscl. Res.* 1, 47 (1961). — 2. SCHRADER, W., *Dtsch. med. Wschr.* 86, 781 (1961).
- 3. SCHRADER, W., E. BÖHLE, R. BIEGLER und E. HARMUTH, *Lancet London* 1, 285 (1963). — 4. SCHRADER, W., E. BÖHLE, R. BIEGLER, V. MEDER und R. TEICKE, *Klin. Wschr.* 38, 126 (1960). — 5. SCHRADER, W., E. BÖHLE, R. BIEGLER, R. TEICKE, und B. ULLRICH, *Klin. Wschr.* 38, 739 (1960). — 6. ALBRINK, M. J., E. B. MAN und J. P. PETERS, *J. Clin. Invest.* 34, 147 (1955).
- 7. AHRENS, J. P. und H. G. KUNKEL, *J. Exper. Med.* 90, 409 (1949). — 8. SCHETTLER, G., *Klin. Wschr.* 30, 627 (1952). — 9. BÜRGER, M. und O. GRÜTZ, *Arch. Dermat. Syph.* 166, 542 (1932). — 10. THANNHAUSER, S. J., *Lipidoses*, 3. Aufl., Grune u. Stratton, New York, London (1958). — 11. FROELICH, A. L., *Les Xanthomatoses*, Acta med. belg., Bruxelles (1951). — 12. ZÖLLNER, N., *Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957).
- 13. SCHETTLER, G., *Lipidoses*, in *Handb. inn. Med.* Bd. VII/2, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955). — 14. SCHETTLER, G., *Arteriosklerose*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961). — 15. EGGSTEIN, M., *Klinik der Gegenwart*, Bd. IX, S. 593 und 637, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin (1960). — 16. PEZOLD, F. A., *Lipide und Lipoproteide im Blutplasma*, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1961).
- 17. SCHRADER, W., R. BIEGLER und E. BÖHLE, *Schweiz. med. Wschr.* 89, 117 (1959). — 18. PIKAAR, N. A., *Chem. Weekbl.* 51, 639 (1955). — 19. PIKAAR, N. A., F. E. REVERS und J. U. C. RIJSBOSCH, *Essential Fatty Acids*, S. 104, Butterworths Scientific Publications, London (1958). — 20. BOGGS, J. D., D. YI YUNG HSIA, R. F. MAIS und J. A. BIGLER, *N. England J. Med.* 257, 1101 (1957). — 21. BJÖRNTORP, P., *Scand. J. Clin. Laborat. Invest.* 12, Suppl. 52 (1960). — 22. BJÖRNTORP, P. und B. HOOD, *Circul. Res.* 2, 319 (1960). — 23. ZÖLLNER, N., G. WOLFRAM und G. AMIN, *Klin. Wschr.* 40, 273 (1962). — 24. JAMES, A. T. und A. J. P. MARTIN, *Biochem. J.* 50, 679 (1952). — 25. JAMES, A. T., J. E. LOVELOCK, J. WEBB und W. R. TROTTER, *Lancet London* 1, 705 (1957).
- 26. TUNA, N., L. RECKERS und J. D. FRANTZ, *J. Clin. Invest.* 37, 1153 (1958). — 27. AHRENS, E. H., W. INSULL, J. HIRSCH, W. STOFFEL, M. L. PETERSON, J. W. FARQUAR, TH. MILLER und H. J. THOMASSON, *Lancet London* 1, 115 (1959). — 28. MICHAELS, G. D., P. WHEELER, G. FUKAYAMA und L. W. KINSELL, *Ann. New York Acad. Sci.* 72, 653 (1959). — 29. VISINTINE, R. E., G. D. MICHAELS, G. FUKAYAMA, J. CONKLIN und L. W. KINSELL, *Lancet London* 2, 341 (1961). — 30. KAUFMANN, H. P. und G. SCHMIDT, *Fette u. Seifen* 62, 399 (1960). — 31. NELSON, G. J. und N. K. FREEMAN, *J. biol. Chemistry* 235, 578 (1960). — 32. DOLE, V. P., A. T. JAMES, J. P. W. WEBB, M. A. RIZZAK und M. F. STURMAN, *J. Clin. Invest.* 38, 1544 (1959). — 33. BRAGDON, J. H. und H. KARMEN, *J. Lipid Res.* 1, 167 (1960). — 34. BÖHLE, E., W. SCHRADER, R. BIEGLER, D. LARBIG und J. KARYTSIOTIS, *Klin. Wschr.* 39, 5 (1960). — 35. BÖHLE, E., *Medizin und Ernährung* 2, 6 (1961). — 36. SCHRADER, W., E. BÖHLE und R. BIEGLER, *Lancet London* 2, 1409 (1960). — 37. SCHRADER, W., R. BIEGLER und E. BÖHLE, *J. Atheroscl. Res.* 1, 47 (1961). — 38. SCHRADER, W., E. BÖHLE und R. BIEGLER, *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 62, 673 (1960). — 39. ANTONIS, A. und J. BERSOHN, *Lancet London* 1, 998 (1960). — 40. SWELL, L., H. FIELD, P. E. SCHOOLS und C. R. TREADWELL, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 103, 651 (1960). — 41. HALLGREN, B., S. STENHAGEN, A. SVANBORG und L. SVENNERHOLM, *J. Clin. Invest.* 39, 1424 (1960). — 42. LAWRIE, T. D. V., S. G. McALPINE, B. M. RIFKIND und J. F. ROBINSON, *Lancet London* 1, 421 (1961). — 43. BÖTTCHER, C. J. F. und F. P. WOODFORD, *J. Atheroscl. Res.* 1, 434 (1961). — 44. VAN BEERS, G. J., H. DE JONGH und J. BOLDINGH, *Essential Fatty Acids*, S. 43, Butterworths, Scientific Publications, London (1958). — 45. BIEGLER, R., E. BÖHLE, W. SCHRADER und W. ABT, *Klin. Wschr.* 38, 532 (1960).
- 46. SCHÖNHEIMER, R. und W. M. SPERRY, *J. biol. Chemistry* 106, 745 (1934). — 47. SPERRY, W. M. und M. WEBB, *J. biol. Chemistry*, 187, 97 (1950). — 48. ALLEN, R. J. L., *Biochem. J.* 30, 858 (1940). — 49. ANTONIS, A., *J. Lipid Res.* 1, 485 (1960). — 50. BÖHLE, E. und E. HARMUTH, in Vorbereitung. — 51. THANNHAUSER, S. J. und M. STANLEY, *Transact. Ass. Amer. Physicians* 62, 245 (1949). — 52. HOLT, L., F. AYLWARD und H. TIMBRES, *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 64, 279 (1939). — 53. BÜRGER, M., W. SCHRADER und H. LANDERS, *Zschr. klin. Med.* 132, 594 (1937). — 54. SCHRADER, W., G. BECKER und E. BÖHLE, *Dtsch. Arch. klin. Med.* 201, 344 (1954). — 55. BÖHLE, E., *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 67, 877 (1961). — 56. SCHRADER, W., E. BÖHLE, R. BIEGLER und C. SABEL, *Klin. Wschr.* 38, 707 (1960). — 57. PEZOLD, F. A., *Dtsch. Arch. klin. Med.* 205, 640 (1959). — 58. LONDON, I. M., C. F. SABELLA und M. M. YAMASAKI, *J. Clin. Invest.* 30, 657 (1951). — 59. MOSER, H. W. und J. EMERSON, *J. Clin. Invest.* 34, 1286 (1955).

Dr. med. Eberhard Böhle
I. Medizinische Universitäts-Klinik
6 Frankfurt/Main, Ludwig-Rehn-Str. 14